2015 年 8 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号
87 2492

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

持効型溶解インスリンアナログ製剤

インスリン グラルギン BS注カート「リリー」
インスリン グラルギン BS注ミリオペン®「リリー」

Insulin Glargine BS Inj. [Lilly]
インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
［インスリン グラルギン後続 1］注射液

剤形	液剤（注射剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 カートリッジ ：3 mL 中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］ 300 単位含有 1 キット ：3 mL 中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］ 300 単位含有
一般名	和名：インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］（JAN） 洋名：Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1]（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2014 年 12 月 26 日 薬価基準収載年月日：2015 年 5 月 29 日 発売年月日：2015 年 8 月 3 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本イーライリリー株式会社 販売提携：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 FAX 078-242-9849 医薬関係者向けホームページ：www.lillyanswers.jp

本 IF は 2015 年 3 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下，添付文書と略す）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある．

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した．

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第２小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した．その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて，平成 10 年 9 月に日病薬学術第３小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた．

更に 10 年が経過し，医薬品情報の創り手である製薬企業，使い手である医療現場の薬剤師，双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて，平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された．

IF 記載要領 2008 では，IF を紙媒体の冊子として提供する方式から，PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった．この変更にあわせて，添付文書において「効能・効果の追加」，「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった．

最新版の e-IF は，（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている．日本病院薬剤師会では，e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して，薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して，個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした．

2008 年より年４回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し，製薬企業にとっても，医師・薬剤師等にとっても，効率の良い情報源とすることを考えた．そこで今般，IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった．

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し，薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

［IFの様式］

① 規格はA4判，横書きとし，原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする．ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする．
② IF記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する．
③ 表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，2 頁にまとめる．

［IF の作成］

① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される．
② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する．
③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される．

④ 製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない．
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する．企業での製本は必須ではない．

［IF の発行］
① 「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる．
② 上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない．
③ 使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される．

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている．情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である．

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい．しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある．IFは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない．

また製薬企業は，IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある．

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インスリン グラルギンは、Neutral Protamine Hagedorn（NPH）などの従来のインスリンと比較して、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の両者で、夜間低血糖の発現の低下、空腹時血糖コントロールの改善など高いベネフィットをもたらすことが示されている[1)-5)]。

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えにより生合成された持効型溶解インスリンアナログ製剤であり、日本ではランタス®が 2003 年 10 月に承認された。

インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」／インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®「リリー」[一般名：インスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続 1]]は、ランタス®の有効成分と同じアミノ酸配列を有し、同等性／同質性の確認されたバイオ後続品である。

本剤の開発は、バイオ後続品の指針「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）」及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、並びに欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use、CHMP）及び米国食品医薬品局（FDA）の助言に準じて行われ、先行バイオ医薬品である LANTUS®を標準製剤として、品質特性に関する試験、非臨床試験及び臨床試験（薬物動態及び薬力学並びに有効性／安全性評価）を実施し、同等性／同質性を評価した。

品質特性に関する試験、非臨床試験及び臨床試験において、本剤と標準製剤（先行バイオ医薬品：ランタス）の同等性／同質性が示されたことから、本剤をバイオ後続品として、2013 年 12 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2014 年 12 月に承認を取得した。

なお本剤は、2014 年 7 月末時点で承認を取得している国又は地域はなく、米国、欧州連合（EU）、スイス、オーストラリア、台湾、コロンビア及びメキシコで承認申請中である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ランタス®のバイオ後続品（バイオシミラー）である。

(2) インスリン療法が適応となる糖尿病に用いる持効型溶解インスリンアナログ製剤である。（10 頁参照）

(3) 無色澄明な液剤であり、使用時に混和する必要がない。（7 頁参照）

(4) 1 日 1 回（朝食前又は就寝前）の投与で作用がほぼ 24 時間持続し、その血中濃度推移はなめらかで明らかなピークを示さない。（10、22、24 頁参照）

(5) カートリッジ及びカートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キットの 2 形態がある。（7 頁参照）

(6) 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験（ABEB 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験（ABEC 試験）で、ヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化量について、本剤の標準製剤（LANTUS）に対する非劣性及び標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。また、いずれの試験においても本剤と標準製剤の安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性に関する所見は認められなかった。（12、14-20 頁参照）

(7) 承認時までに実施された 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験[ABEB 試験(52 週間投与)]の安全性評価対象症例 268 例(日本人 49 例)及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験[ABEC 試験(24 週間投与)]の安全性評価対象症例 376 例の計 644 例中 43 例(6.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主なものは、低血糖(12 例:1.9%)、体重増加(11 例:1.7%)、注射部位疼痛(4 例:0.6%)、そう痒症(4 例:0.6%)であった。
なお、重大な副作用として、低血糖、ショック、アナフィラキシー[注)]、血管神経性浮腫[注)]があらわれることがある。(41-43 頁参照) 注)ランタス®の添付文書で報告されている副作用

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1） 和　名

インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」

インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®「リリー」

（2） 洋　名

Insulin Glargine BS Inj. [Lilly]

（3） 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」薬食審査発第 0214 第 1 号（平成 25 年 2 月 14 日）及び「バイオ後続品の一般的名称及び販売名の取扱いについて」事務連絡（平成 25 年 2 月 14 日）に基づき命名

2. 一般名

（1） 和　名（命名法）

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］（JAN）

（2） 洋　名（命名法）

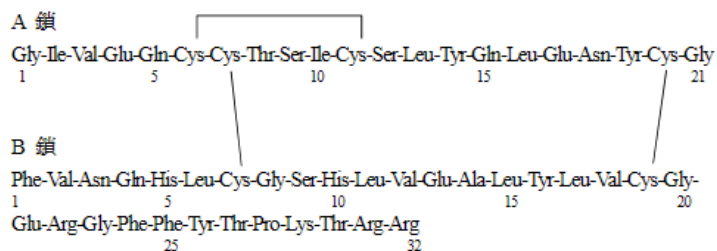
Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1]（JAN）

insulin glargine（INN）

（3） ス テ ム

該当しない

3. 構造式又は示性式

構造式： 21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 32 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_{6}$

分子量： 6062.89

5. 化学名（命名法）

和名： インスリン グラルギン[インスリン グラルギン後続 1]（以下、インスリン グラルギン後続 1）は、遺伝子組換えヒトインスリンの類縁体であり、A 鎖 21 番目の Asn 残基が Gly 残基に置換され、B 鎖 C 末端に 2 分子の Arg 残基が付加している。インスリン グラルギン後続 1 は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 32 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

洋名： Insulin Glargine [Insulin Glargine Biosimilar 1] is an analogue of human insulin, being substituted asparagine residue with glycine residue at 21st of A chain and added two arginine residues at C−terminal of B chain. It is a peptide composed with A chain consisting of 21 amino acid residues and B chain consisting of 32 amino acid residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号： LY2963016（治験番号）

7. CAS 登録番号

160337-95-1（インスリン グラルギン）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1） 外観・性状

白色の粉末又は塊である。

（2） 溶解性

水、アセトニトリル及びエタノール（99.5）にはほとんど溶けない。

（3） 吸湿性

吸湿性である。

（4） 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

（5） 酸塩基解離定数

該当しない

（6） 分配係数

該当資料なし

（7） その他の主な示性値

等電点： 約 6.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

（1） 各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>−10℃</td><td>褐色ガラス容器</td><td>30ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>5℃</td><td>褐色ガラス容器</td><td>6ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>温度</td><td>30℃/なりゆき湿度</td><td>キャップを固く締めた褐色ガラス容器（非気密性）</td><td>6ヵ月</td><td>類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">温度及び湿度</td><td>30℃/60% RH</td><td>キャップを緩く締めた褐色ガラス容器（非気密性）</td><td>6ヵ月</td><td>類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。</td></tr>
<tr><td>30℃/90% RH</td><td>キャップを緩く締めた褐色ガラス容器（非気密性）</td><td>2ヵ月</td><td>類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。</td></tr>
<tr><td>光安定性試験</td><td>キセノンランプ（120万 lux・hr 以上及び 200 W・h/m^2 以上）</td><td>ガラス容器（非包装又はアルミホイル包装）</td><td>—</td><td>非包装：類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。
アルミホイル包装：変化なし</td></tr>
</table>

（2）強制分解による生成物

類縁物質、高分子量タンパク質

3. 有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（保持時間）、ペプチドマッピング法、生物活性による。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名		インスリン グラルギン BS 注 カート「リリー」	インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン「リリー」
剤形の区別		液剤（注射剤）	
外観及び性状	形態	カートリッジ	キット （カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット）
	規格	1 カートリッジ（3 mL）中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え） ［インスリン グラルギン後続 1］ 300 単位	1 キット（3 mL）中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え） ［インスリン グラルギン後続 1］ 300 単位
	性状	無色澄明の液	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	インスリン グラルギン BS 注 カート「リリー」	インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン「リリー」
pH	3.5～4.5	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 0.8	
粘度	該当資料なし	
比重	該当資料なし	
安定な pH 域	該当資料なし	

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

カートリッジ製剤： 該当しない

ミリオペン製剤 ： 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カートリッジ（カートリッジ製剤）

3 mL 中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］ 300 単位 含有

1 キット（ミリオペン製剤）

3 mL 中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］ 300 単位 含有

(2) 添加物

販売名	インスリン グラルギン BS 注 カート「リリー」	インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン「リリー」
添加物	1 カートリッジ（3 mL）中 濃グリセリン 51 mg m-クレゾール 8.1 mg 酸化亜鉛（亜鉛含量として） 90 μg pH 調節剤 適 量	1 キット（3 mL）中 濃グリセリン 51 mg m-クレゾール 8.1 mg 酸化亜鉛（亜鉛含量として） 90 μg pH 調節剤 適 量

（3） 電解質の濃度

該当しない

（4） 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

（5） その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

（1） 温度・湿度・光安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	5℃	無色透明のガラスカートリッジ（一次包装）	24ヵ月	変化なし
	5℃	カートリッジ非交換式ペン型注入器に装填した無色透明のガラスカートリッジ	24ヵ月	変化なし
加速試験	30℃/65% RH	無色透明のガラスカートリッジ（一次包装）	6ヵ月	類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。
苛酷試験（光安定性）	なりゆき温度/キセノンランプ（120万lux・hr以上及び200 W・h/m^2以上）	無色透明のガラスカートリッジ（一次包装）（非包装又はアルミホイル包装）	―	非包装：類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。 アルミホイル包装：変化なし

（2） 使用時安定性

30℃以下で保存するとき、インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」は 28 日まで使用可能と考えられた。

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」	30℃で保存した本剤から 1 日 1 回空打ちを行った後に既定量の薬液を排出した。	カートリッジ交換式ペン型注入器に装填したガラスカートリッジ（一次包装）	32 日間	規格に適合

ミリオペンについては、カートのデータ参照。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

「VIII. 安全性に関する項目　14. 適用上の注意 (1) 投与時」の項参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 液体クロマトグラフィーによる。

(2) 塩基性溶液の添加による沈殿反応による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

11. 力価

本剤 1 mL あたりインスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1] 100 単位を含有する。インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1] 1 単位は約 36.38μg に相当する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質、高分子量タンパク質等

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

2. 用法及び用量

通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL 当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
2. 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
3. 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合：
   (1) 以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性[「薬物動態」の項参照]を考慮の上慎重に行うこと。
      1) 1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
      2) 1日2回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、使用経験がない。
   (2) 中間型インスリン製剤からインスリン グラルギン製剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。
4. 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合：
   投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性[「薬物動態」の項参照]を考慮の上慎重に行うこと。
5. ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

試験番号	試験の相	対象（日本人/外国人）	被験者数＊	評価/参考	試験の種類	概要
臨床薬理試験						
ABEA	I	健康成人（外国人）	80 例	◎	無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 生物学的同等性試験 （薬物動態及び薬力学の比較）
ABEO	I	健康成人（外国人）	91 例	○	無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 生物学的同等性試験 （薬物動態及び薬力学の比較）
ABEN	I	健康成人（外国人）	40 例	○	無作為化、被験者・評価者盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 生物学的同等性試験 （薬物動態及び薬力学の比較）
ABEI	I	健康成人（外国人）	16 例	○	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 相対的バイオアベイラビリティ及び薬力学の評価
ABEM	I	健康成人（外国人）	24 例	○	無作為化、被験者・評価者盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 相対的バイオアベイラビリティ及び薬力学の評価（2 用量）
ABEE	I	1 型糖尿病患者（外国人）	20 例	○	無作為化、被験者・評価者盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 作用持続時間の検討
第 III 相臨床試験						
ABEB	III	1 型糖尿病患者（日本人/外国人）	536 例	◎	無作為化、実薬対照非盲検比較試験	食前のインスリン リスプロ併用時の本剤と標準製剤との比較 （ELEMENT-1 試験）
ABEC	III	2 型糖尿病患者（外国人）	759 例	○	無作為化、実薬対照二重盲検比較試験	経口血糖降下薬併用時の本剤と標準製剤との比較 （ELEMENT-2 試験）

＊第 I 相臨床試験：治験薬を 1 回以上投与された例数、第 III 相臨床試験：割付例数

(2) 臨床効果

1) 1 型糖尿病試験成績（第 III 相国際共同試験）[ABEB（ELEMENT-1）試験] [6)]

成人 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン リスプロ 1 日 3 回食前皮下投与併用時における本剤と標準製剤（LANTUS）1 日 1 回皮下投与を比較する、無作為化、非盲検、並行群間、第 III 相国際共同試験（52 週間）[本剤群 269 例（日本人 49 例）、標準製剤群 267 例（日本人 51 例）]を実施した。主要評価項目である 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（本剤群ー標準製剤群）は 0.108%（95%信頼区間：-0.002～0.219%）[注)]であり、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された（非劣性マージン：0.4%）。

さらに、52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（本剤群ー標準製剤群）は 0.020%（95%信頼区間：-0.099～0.140%）[注)]であり、24 週時と同様の結果が得られた。

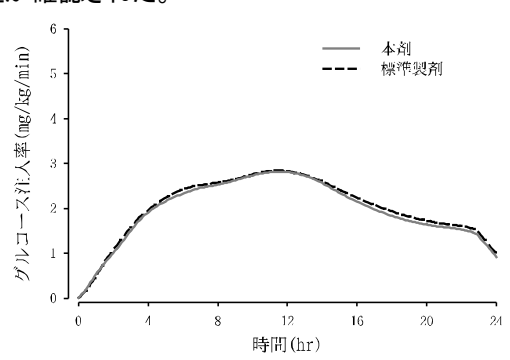
また、本剤群と標準製剤群間で抗体価は類似しており、抗体価と HbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率（発現件数／年）及び頻度（発現例数／被験者数）との間には関連がなかった。

注）実施国、投与群、基礎インスリン投与時間（日中、夕方／就寝前）、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

2) 2 型糖尿病試験成績（参考：外国第 III 相試験）[ABEC（ELEMENT-2）試験] [7)]

外国で実施した成人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 種類以上の経口血糖降下薬併用時における本剤と標準製剤（LANTUS）1 日 1 回皮下投与を比較する、無作為化、二重盲検、並行群間、外国第 III 相試験（24 週間）（本剤群 379 例、標準製剤群 380 例）を実施した。主要評価項目である 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（本剤群ー標準製剤群）は 0.052%（95%信頼区間：-0.070～0.175%）[注)]であり、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された（非劣性マージン：0.4%）。

また、本剤群と標準製剤群間で抗体価は類似しており、抗体価と HbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率（発現件数／年）及び頻度（発現例数／被験者数）との間には明確な関連は認められなかった。

注）実施国、投与群、スルホニル尿素（SU）薬の使用の有無、基礎インスリン投与時間（日中、夕方／就寝前）、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

6) 社内資料：1 型糖尿病患者における第 III 相国際共同試験
7) 社内資料：2 型糖尿病患者における外国第 III 相試験

(3) 臨床薬理試験

＜生物学的同等性試験（ABEA 試験）：外国人データ＞[8)]

目的：本剤と標準製剤（LANTUS）の生物学的同等性（薬物動態及び薬力学に関する同等性）を検討する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、二重盲検、2 剤 4 期反復クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対　　　　象</td><td>80 例の健康成人（外国人）</td></tr>
<tr><td>試 験 方 法</td><td>被験者を 2 つの投与シークエンスに無作為に割り付け、2 剤 4 期反復クロスオーバー法により、24 時間正常血糖クランプ法実施下で、本剤又は標準製剤を空腹時に 0.5 単位/kg 単回皮下投与した。
次の投与期の治験薬投与前に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。</td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td>・薬物動態に関する同等性
0～24 時間の血清中濃度注）－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）及び最高血清中濃度注）（C_{max}）
注）血清中濃度として、インスリン濃度（C ペプチド補正）を用いた。
・薬力学に関する同等性
最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量
・安全性及び忍容性</td></tr>
<tr><td>結　　　　果</td><td>＜薬物動態＞
・「VII. 薬物動態に関する項目」参照

＜薬力学＞
・ 血糖降下作用（最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量）について、本剤の標準製剤に対する最小二乗幾何平均値の比の 95%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

≪本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後のグルコース注入率の推移（4 期クロスオーバー法）≫

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量（4 期クロスオーバー法：4 期完了被験者）
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>N 注 1)
（n）</td><td>最小二乗
幾何平均値</td><td>最小二乗
幾何平均値の比注 2)
（95%信頼区間）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">最大グルコース
注入率
（mg/kg/min）</td><td>本剤群</td><td>78
（156）</td><td>2.87</td><td rowspan="2">0.99
（0.93 , 1.05）</td></tr>
<tr><td>標準製剤群</td><td>78
（156）</td><td>2.89</td></tr>
<tr><td rowspan="2">累積グルコース
注入量
（mg/kg）</td><td>本剤群</td><td>78
（156）</td><td>2590.64</td><td rowspan="2">0.95
（0.90 , 1.01）</td></tr>
<tr><td>標準製剤群</td><td>78
（156）</td><td>2723.18</td></tr>
</table>
注 1) N = 全 4 期完了被験者数、n = パラメータ数
注 2) 本剤群/標準製剤群</td></tr>
</table>

結　果 （続き）	＜安全性＞ ・ 被験者全体で多く見られた治験薬（本剤及び標準製剤）との因果関係を否定できない有害事象は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、低血糖症及び頭痛であり、すべて軽度又は中等度であった。 ・ 本剤との因果関係を否定できない有害事象は 80 例中 11 例（13.8%）に 16 件、標準製剤との因果関係を否定できない有害事象は 80 例中 14 例（17.5%）に 16 件発現した。 ・ 本剤の忍容性は良好であり、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

8）社内資料：外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験

＜第 III 相国際共同試験[ABEB（ELEMENT−1）試験]＞[6)]

目的：成人 1 型糖尿病患者を対象に、食前のインスリン リスプロと併用した際の本剤が標準製剤（LANTUS）に対して非劣性を示すことを検証する。

試験デザイン	無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間試験
対　象	536 例の成人 1 型糖尿病患者（日本人 100 例） 本剤群：269 例（日本人 49 例）、標準製剤群：267 例（日本人 51 例）
主な選択基準	(1) 世界保健機構（WHO）分類の疾患診断基準で 1 型糖尿病と診断された者 (2) 18 歳以上の者 (3) 糖尿病の罹病期間が 1 年以上の者 (4) HbA1c が 11.0%以下の者 (5) 1 年以上強化インスリン療法を受けている者[Visit 1 前の 3 ヵ月以上、基礎インスリンとして NPH*、インスリン グラルギン又はインスリン デテミルを 1 日 1 回投与し、食前インスリンとしてヒトインスリン又はインスリンアナログ製剤（インスリン リスプロ、アスパルト又はグルリジン）を併用している必要があった] (6) 体格指数（BMI）が 35 kg/m^2 以下の者 等 *NPH：Neutral Protamine Hagedorn

主な除外基準	(1) ランタス®のバイオ後続品を使用したことがある者 (2) 組み入れ時に過度のインスリン抵抗性（インスリン 1 日用量が 1.5 単位/kg 以上）を示した者 (3) 組み入れ前の 6 ヵ月以内に重症低血糖が 2 回以上発現した者 (4) 組み入れ前の 6 ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスが 2 回以上発現したか、血糖コントロール不良により入院が必要となる救急外来を 2 回以上受診した者 (5) Visit 1 前の 3 ヵ月以内に経口血糖降下薬を投与された者 (6) Visit 1 前の 3 ヵ月以内に pramlintide*又はインスリン持続皮下注入による治療を受けた者 (7) 全身性の糖質コルチコイド療法を臨床常用量で慢性的（連続して 14 日間を超える）に受けている者（局所、関節内、眼球内、又は吸入剤、及びアジソン病又は副腎皮質酵素欠損症の補充投与を除く）又は Visit 1 前の 4 週間以内にこの治療を受けた者 (8) Visit 1 前の 6 ヵ月以内にインスリン グラルギンの 1 日 2 回投与を受けていた者 等 *日本未承認
試験方法	［試験期間］ 投与期 24 週間、継続投与期 28 週間、後観察期 4 週間 ［投与量及び投与方法］ 本剤又は標準製剤を 1 日 1 回皮下投与した。 本剤又は標準製剤の初回投与量は、試験開始前に投与されていた基礎インスリン（1 日 1 回）と同じ投与量（単位）とし、同じ投与時間に皮下投与した。インスリン リスプロは、試験開始前に投与されていた食前インスリンと同じ投与量（単位）を 1 日 3 回食前に皮下投与した。低血糖の発現を抑えながら、目標血糖に到達できるように、強化インスリン療法の投与量を調整した。
評価項目	・有効性 主要評価項目：24 週時（LOCF）における HbA1c のベースラインからの変化量 （LOCF：投与後のデータが欠測の場合に直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法） 副次的評価項目：6、12、24、36 及び 52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量、HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、7 ポイント血糖自己測定（SMBG）、血糖値の被験者内の変動、試験終了時の基礎インスリン及びインスリン リスプロの投与量、体重、BMI ・安全性 有害事象、低血糖、臨床検査値（抗体反応を含む）、バイタルサイン ・ヘルスアウトカム インスリン治療満足度質問票（ITSQ）、成人低血糖調査（ALBSS）
結果	＜有効性＞ 主要評価項目 ・24 週時（LOCF）における HbA1c（最小二乗平均値）は両投与群ともにベースラインから有意に低下した（$p<0.001$）。 ・24 週時（LOCF）における HbA1c のベースラインからの変化量の群間差（本剤群−標準製剤群）において、95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界 0.4%を下回り、本剤が標準製剤に対して非劣性であることが示された。また、副次的解析により HbA1c のベースラインからの変化量の群間差（本剤群−標準製剤群）の 95%信頼区間の下限が−0.4%の許容限界を上回り、標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。 ・治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）においても最大の解析対象集団（FAS）と同様の結果が得られた。

結果（続き）

24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（FAS）

	ベースライン	24 週時（LOCF）	
	HbA1c（%）	HbA1c（%）	ベースラインからの変化量（%）
本剤群（N=267）注 1)	7.755±0.066	7.419±0.053	−0.352±0.053
標準製剤群（N=267）注 1)	7.788±0.066	7.311±0.054	−0.460±0.054
ベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）			0.108（−0.002，0.219）

最小二乗平均値±標準誤差

注 1）N = FAS のうち、ベースライン値及びベースライン測定後少なくとも 1 点の測定値が存在する被験者数

副次的評価項目

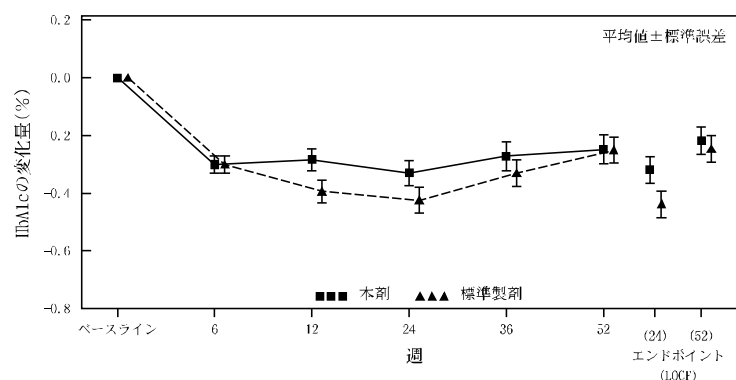
・52 週時（LOCF）におけるHbA1c（最小二乗平均値）は両投与群ともにベースラインから有意に低下し（p<0.001）、HbA1c のベースラインからの変化量の群間差において、95%信頼区間の上限が許容限界の 0.3%を下回り、本剤の標準製剤に対する非劣性が示された。また、副次的解析により標準製剤の本剤に対する非劣性が示された（FAS 及び PPS）。

52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（FAS）

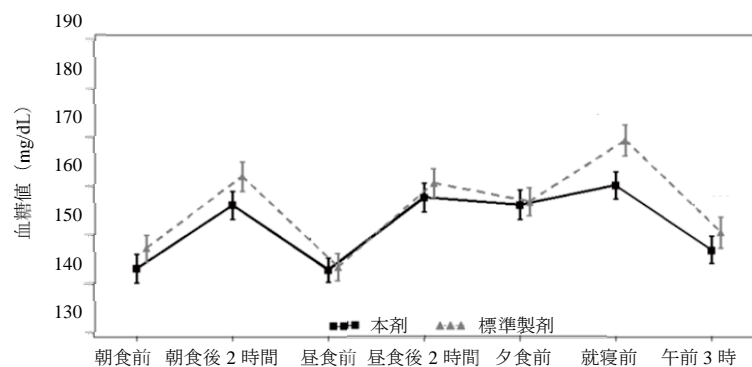
	ベースライン	52 週時（LOCF）	
	HbA1c（%）	HbA1c（%）	ベースラインからの変化量（%）
本剤群（N=267）注 1)	7.755±0.066	7.515±0.057	−0.256±0.057
標準製剤群（N=267）注 1)	7.788±0.066	7.495±0.058	−0.276±0.058
ベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）			0.020（−0.099，0.140）

最小二乗平均値±標準誤差

注 1）N = FAS のうち、ベースライン値及びベースライン測定後少なくとも 1 点の測定値が存在する被験者数

・両投与群ともに、HbA1c（最小二乗平均値）は、6、12、24、36 及び 52 週時でベースラインから統計学的に有意に低下し（p<0.001）、各評価時における群間差の 95%信頼区間は許容限界±0.3%の範囲内であった（FAS）。

≪HbA1c の変化量の推移≫

・24 及び 52 週時（LOCF）に HbA1c の目標に到達した被験者の割合について、両投与群で有意な差は認められなかった（FAS）。
・24 及び 52 週時（LOCF）における 1 日 7 ポイントの SMBG による血糖値の推移は、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった（FAS）。

結果（続き）

≪52 週における 7 ポイント血糖自己測定値変化≫

注）主要評価項目及び副次的評価項目共に、実施国、投与群、基礎インスリン投与時間（日中、夕方／就寝前）、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルを用いた。

日本人集団における有効性

・日本人集団の 24 及び 52 週時（LOCF）における HbA1c（最小二乗平均値）のベースラインからの変化量の群間差の 95%信頼区間は、許容限界±0.4%の範囲内であり、全体集団と同様の結果であった（FAS 及び PPS）。

＜安全性＞

・FAS での 52 週間の全投与期間（投与期及び継続投与期）における治験薬（本剤及び標準製剤）との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 268 例中 17 例（6.3%）、標準製剤群で 267 例中 14 例（5.2%）に発現し、発現割合は同様であった。多く見られた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、低血糖症［本剤群 10 例（3.7%）、標準製剤群 9 例（3.4%）］及び注射部位反応［2 例（0.7%）、1 例（0.4%）］であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合に統計学的に有意な群間差は見られなかった。

・治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、19 例（本剤群 10 例、標準製剤群 9 例）で発現し、いずれも低血糖症であった。

・本剤群と標準製剤群間で抗体が検出された患者の割合は類似しており、投与後の抗体反応の有無と HbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率及び頻度との間には関連がなかった。

・本剤の安全性が確認され、忍容性も良好であった。本剤及び標準製剤の安全性プロファイルは同様であり、いずれの群でも新たな安全性に関する所見は認められなかった。

日本人集団における安全性

・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 49 例中 2 例（4.1%）、標準製剤群で 51 例中 4 例（7.8%）に発現した。全体として、発現割合に明らかな群間差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、標準製剤群の 3 例で発現した低血糖症であった。

注）本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

＜参考:外国第 III 相試験[ABEC(ELEMENT-2)試験]＞[7)]

目的:成人 2 型糖尿病患者を対象に、経口血糖降下薬と併用した際の本剤が標準製剤(LANTUS)に対して非劣性を示すことを検証する。

試験デザイン	無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験(外国で実施)
対象	759 例の成人 2 型糖尿病患者 本剤群:379 例、標準製剤群:380 例
主な選択基準	(1) 世界保健機構(WHO)分類の疾患診断基準で 2 型糖尿病と診断された者 (2) 18 歳以上の者 (3) Visit 1 前の 12 週間、一定用量で 2 種類以上の経口血糖降下薬を投与されていた者 (4) インスリン未治療又は既に標準製剤を投与されていた者 (5) インスリン未治療の場合は HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下、試験前に標準製剤と併用していた場合は HbA1c が 11.0%以下の者 (6) 体格指数(BMI)が 45 kg/m^2 以下の者 等
主な除外基準	(1) 組み入れ前の 90 日以内に LANTUS®のバイオ後続品を使用したことがある者 (2) 組み入れ時に過度のインスリン抵抗性(インスリン 1 日用量が 1.5 単位/kg 以上)を示した者 (3) 組み入れ前の 6 ヵ月以内に重症低血糖が 2 回以上発現した者 (4) 全身性の糖質コルチコイド療法を臨床常用量で慢性的(連続して 14 日間を超える)に受けている者(局所、関節内、眼球内、又は吸入剤、及びアジソン病又は副腎皮質酵素欠損症の補充投与を除く)又は Visit 1 前の 4 週間以内にこの治療を受けた者 等
試験方法	[試験期間] 投与期 24 週間、後観察期 4 週間 [投与量及び投与方法] 本剤又は標準製剤を 1 日 1 回皮下投与した。 本剤又は標準製剤の初回投与量は、インスリン未治療の被験者では 1 日 10 単位、試験前に標準製剤の投与を受けていた被験者では、試験前に投与されたいた標準製剤と同じ投与量(単位)とした。経口血糖降下薬については、試験前に使用していた薬剤を同じ用量で投与した。 低血糖の発現を抑えながら、目標血糖に到達できるように、被験者主導の用量調整アルゴリズムに従って投与した。
評価項目	・有効性 主要評価項目:24 週時(LOCF)における HbA1c のベースラインからの変化量 (LOCF:投与後のデータが欠測の場合に直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法) 副次的評価項目:4、8、12、16、20 及び 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量、HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、7 ポイント血糖自己測定(SMBG)、血糖値の被験者内の変動、試験終了時の基礎インスリンの投与量、体重 ・安全性 有害事象、低血糖、臨床検査値、バイタルサイン ・ヘルスアウトカム インスリン治療満足度質問票(ITSQ)、成人低血糖調査(ALBSS)

結　　果

＜有効性＞

主要評価項目

- 24 週時（LOCF）における HbA1c（最小二乗平均値）は両投与群ともにベースラインから有意に低下した（p<0.001）。
- 24 週時（LOCF）における HbA1c のベースラインからの変化量の群間差（本剤群−標準製剤群）において、95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界 0.4%を下回り、本剤が標準製剤に対して非劣性であることが示された。また、副次的解析により HbA1c のベースラインからの変化量の群間差（本剤群−標準製剤群）の 95%信頼区間の下限が−0.4%の許容限界を上回り、標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）においても最大の解析対象集団（FAS）と同様の結果が得られた。

24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（FAS）

	ベースライン	24 週時（LOCF）	
	HbA1c（%）	HbA1c（%）	ベースラインからの変化量（%）
本剤群（N=369）注 1)	8.350±0.06	7.044±0.06	−1.286±0.06
標準製剤群（N=375）注 1)	8.310±0.06	6.991±0.06	−1.338±0.06
ベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）			0.052（−0.070 , 0.175）

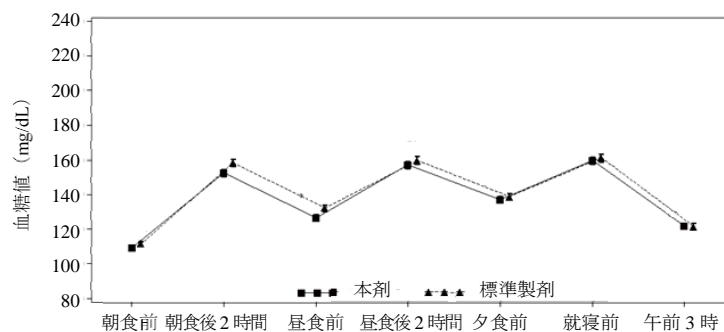
最小二乗平均値±標準誤差

注 1) N = FAS のうち、ベースライン値及びベースライン測定後少なくとも 1 点の測定値が存在する被験者数

副次的評価項目

- 両投与群ともに、HbA1c（最小二乗平均値）は、4、8、12、16、20 及び 24 週時でベースラインから統計学的に有意に低下し（p<0.001）、各評価時における群間差の 95%信頼区間は許容限界±0.3%の範囲内であった（FAS）。

≪HbA1c の変化量の推移≫

- 24 週時（LOCF）に HbA1c の目標に到達した被験者の割合について、両投与群で有意な差は認められなかった（FAS）。
- 24 週時（LOCF）における 1 日 7 ポイントの SMBG による血糖値の推移は、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった（FAS）。

<table>
<tr>
<td rowspan="2">結　　果
（続き）</td>
<td>

≪24 週における 7 ポイント血糖自己測定値変化≫

注）主要評価項目及び副次的評価項目共に、実施国、投与群、スルホニル尿素（SU）薬の使用の有無、基礎インスリン投与時間（日中、夕方／就寝前）、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルを用いた。</td>
</tr>
<tr>
<td>＜安全性＞
・FAS での 24 週間の投与期における治験薬（本剤及び標準製剤）との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 376 例中 26 例（6.9%）、標準製剤群で 380 例中 23 例（6.1%）に発現し、発現割合は同様であった。多く見られた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、体重増加[本剤群 4 例（1.1%）、標準製剤群 4 例（1.1%）]、異常体重増加[6 例（1.6%）、1 例（0.3%）]及び注射部位疼痛[3 例（0.8%）、3 例（0.8%）]であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合に統計学的に有意な群間差は見られなかった。
・治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、4 例（本剤群 2 例、標準製剤群 2 例）で発現し、いずれも重症低血糖症であった。
・本剤群と標準製剤群間で抗体が検出された患者の割合は類似しており、投与後の抗体反応の有無と HbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率及び頻度との間には明確な関連は認められなかった。
・本剤の安全性が確認され、忍容性も良好であった。本剤及び標準製剤の安全性プロファイルは同様であり、いずれの群でも新たな安全性に関する所見は認められなかった。</td>
</tr>
</table>

注）本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

上記、1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験（ABEB 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験（ABEC 試験）の両試験において、本剤及び標準製剤は同様の血糖降下作用を示し、長時間持続する基礎インスリンとしての効果が示された。

6）社内資料：1 型糖尿病患者における第 III 相国際共同試験
7）社内資料：2 型糖尿病患者における外国第 III 相試験

3） 安全性試験

該当資料なし

4） 患者・病態別試験

該当資料なし

（6） 治療的使用

1） 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2） 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅷ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1](以下、インスリン グラルギン後続 1)は、中性の pH 領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。インスリン グラルギン後続 1 の注射剤である本剤は酸性(約 pH 4)の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると生理的な pH で中和され、等電点で微細な沈殿物を形成する。この沈殿物からインスリン グラルギン後続 1 が緩徐に放出されることから、その血中濃度推移はなめらかで明らかなピークを示さず予側可能であり、作用がほぼ 24 時間持続する。

インスリン グラルギン後続 1 は、インスリン受容体に対してインスリンと同程度の結合親和性を示し、インスリン受容体を介してインスリンと同様の作用を示すと考えられる[9)]。

インスリン及びインスリン グラルギン後続 1 を含むそのアナログの主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びそのアナログは、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体結合親和性(*in vitro*)[9)]

ヒトインスリン受容体アイソフォーム(hIR-A 及び hIR-B)並びにヒトインスリン様成長因子-1 受容体(hIGF-1R)をそれぞれ過剰発現させたヒト胎児腎由来細胞(293HEK 細胞)由来の膜標本を用いて、hIR-A、hIR-B 及び hIGF-1R への結合親和性を検討した結果、インスリン グラルギン後続 1 の結合親和性はインスリン グラルギンと同程度であった。

受容体結合親和性(阻害定数)

試験系	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	K_i(nM)*		
hIR-A	0.408±0.012	0.399±0.018	0.234±0.018
hIR-B	0.453±0.028	0.450±0.037	0.293±0.030
hIGF-1R	16.0±0.4	15.5±0.6	78.5±6.2

幾何平均値±標準誤差

*阻害定数(K_i)は、(3-[^{125}I]-ヨードチロシル-A14)-インスリン又は[^{125}I]-IGF-1 との競合的リガンド試験により求めた。

2) 受容体活性化能(*in vitro*)

hIR-A 又は hIR-B を過剰発現させた 293HEK 細胞を用いた自己リン酸化アッセイにより、受容体活性化能(自己リン酸化能)を検討した結果、インスリン グラルギン後続 1 の hIR-A 又は hIR-B に対する活性化能はインスリン グラルギンと同程度であった。

受容体活性化能

試験系	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	EC_{50}(nM)*		
hIR-A	3.70±0.20	4.50±0.20	1.86±0.23
hIR-B	2.05±0.07	2.52±0.12	1.50±0.03

幾何平均値±標準誤差

*受容体活性化能は、hIR-A 又は hIR-B のチロシン自己リン酸化を指標とし、ヒトインスリンが示す最大効果の 50%の効果を示す濃度(EC_{50})で示した。

3) 細胞分裂促進活性(*in vitro*)

インスリン及び IGF-1 はそれぞれの受容体を介して DNA 合成及び細胞増殖を促進する可能性があることから、2 種類の細胞株[ヒト骨肉腫細胞(SAOS-2 細胞)及びラット肝細胞がん細胞(H4IIE 細胞)]を用いて、細胞分裂促進活性を検討した結果、2 種類の細胞株のいずれにおいても、インスリン グラルギン後続 1 の細胞分裂促進活性はインスリン グラルギンと同程度であった。

細胞分裂促進活性

試験系	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	EC_{50}(nM)*		
SAOS-2 細胞	0.531±0.034	0.530±0.027	1.47±0.08
H4IIE 細胞	8.97±0.26	8.39±0.36	1.60±0.27

幾何平均値±標準誤差

*細胞分裂促進活性は、SAOS-2 細胞又は H4IIE 細胞における DNA への[^{3}H]-チミジン取り込み量を指標とし、ヒトインスリンが示す最大効果の 50%の効果を示す濃度(EC_{50})で示した。

4) 脂質合成能(*in vitro*)

マウス 3T3-L1 分化脂肪細胞を用いて、*de novo* 脂質合成能(代謝活性化能)を検討した結果、インスリン グラルギン後続 1 の脂質合成能はインスリン グラルギンと同程度であった。

脂質合成能

試験系	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	EC_{50}(nM)*		
de novo 脂質合成能	0.973±0.092	0.874±0.077	0.516±0.078

幾何平均値±標準誤差

*脂質合成能は、マウス 3T3-L1 分化脂肪細胞における放射標識グルコースからトリグリセライドへの ^{14}C の取り込みを指標とし、ヒトインスリンが示す最大効果の 50%の効果を示す濃度(EC_{50})で示した。

5) ラットにおける血糖降下作用(*in vivo*)

ラットの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験において、インスリン グラルギン後続 1 の血糖降下作用はインスリン グラルギンと類似することが示された。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

（1） 治療上有効な血中濃度

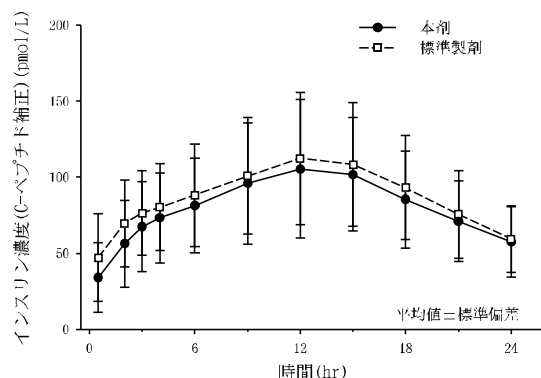
該当資料なし

（2） 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

（3） 臨床試験で確認された血中濃度

（外国人データ）

24 時間正常血糖クランプ法実施下で、健康成人に本剤又は標準製剤（LANTUS）0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（C-ペプチド補正）の結果を以下に示す[8]。

≪本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の血清中インスリン濃度（C-ペプチド補正）推移（4 期クロスオーバー法）≫

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の薬物動態パラメータ（C-ペプチド補正）
（4 期クロスオーバー法：4 期完了被験者）

	N 注 1) (n)	AUC_{0-24} (pmol・h/L)	$AUC_{0-\infty}$ (pmol・h/L)	C_{max} (pmol/L)	t_{max} 注 2) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤群	78 (156)	1820 注 3) (40)	2830 注 4) (39)	113 (39)	12.0 (2.0-24.0)	9.83 注 4) (66)
標準製剤群	78 (156)	1980 注 5) (36)	2930 注 6) (41)	119 (34)	12.0 (0.5-21.0)	9.75 注 6) (61)

幾何平均値（CV%）

注 1) N = 全 4 期完了被験者数、n = パラメータ数
注 2) 中央値（範囲）
注 3) n = 154
注 4) n = 149
注 5) n = 155
注 6) n = 152

薬物動態パラメータ（AUC_{0-24} 及び C_{max}）について、本剤の標準製剤に対する最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の薬物動態パラメータ
（4 期クロスオーバー法：4 期完了被験者）

		N 注 1)（n）	最小二乗幾何平均値	最小二乗 幾何平均値の比注 2) （90%信頼区間）
AUC_{0-24} （pmol・h/L）	本剤群	76（152）	1821.86	0.91 （0.87，0.96）
	標準製剤群	76（152）	2001.37	
C_{max} （pmol/L）	本剤群	78（156）	112.85	0.95 （0.91，1.00）
	標準製剤群	78（156）	118.54	

注 1) N = 4 期すべてを完了し、かつ全 4 期において評価可能な薬物動態データを有する被験者数、n = パラメータ数
注 2) 本剤群/標準製剤群

注）本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。
通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの血中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント（モーメント）解析により薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

（5） クリアランス

（外国人データ）[8)]

健康成人に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの見かけのクリアランス（CL/F）は、78.7 L/hr（46）*であった（全 4 期完了被験者）。 *幾何平均値（CV%）

（6） 分布容積

（外国人データ）[8)]

健康成人に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの終末相における見かけの分布容積（V/F）は、1120 L（57）*であった（全 4 期完了被験者）。 *幾何平均値（CV%）

（7） 血漿蛋白結合率

該当しない

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

（1） 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2） 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（3） 乳汁への移行性

該当資料なし

（4） 髄液への移行性

該当資料なし

（5） その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代　謝

（1）　代謝部位及び代謝経路

　　該当資料なし

（2）　代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

　　該当資料なし

（3）　初回通過効果の有無及びその割合

　　該当資料なし

（4）　代謝物の活性の有無及び比率

　　該当資料なし

（5）　活性代謝物の速度論的パラメータ

　　該当資料なし

6. 排泄

（1）　排泄部位及び経路

　　該当資料なし

（2）　排泄率

　　該当資料なし

（3）　排泄速度

　　該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)**】**

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

1. 低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、重篤な低血糖が起きるおそれがあるので、このような患者には本剤の投与を避けること。
「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1) 低血糖」の項を参照
2. 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) インスリン需要の変動が激しい患者
1) 手術、外傷、感染症等の患者
2) 妊婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1) 重篤な肝又は腎機能障害
2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
5) 激しい筋肉運動
6) 過度のアルコール摂取者
7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用[「相互作用」の項参照]

(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

(4) 自律神経障害の患者[アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

（解説）

(1) 手術、外傷、感染症などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらし糖代謝に影響を与える。これらの患者では血糖コントロールに要するインスリンの必要量が変動するおそれがあるので慎重に投与すること[10)-12)]。

(2) - 1) 重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のために、インスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が低下すること、及び低血糖が遷延することがある。重篤な肝機能障害のある患者では用量の設定を慎重に行う必要がある[13),14)]。軽度の腎機能障害（GFR>40 mL/min）では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFR が 15～20 mL/min 以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期は延長することが知られている[15)]。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

(2) - 2) 脳下垂体機能不全がある場合は、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有するホルモンの分泌不全、あるいは欠乏のため糖新生が減少し、インスリン感受性も亢進するので、低血糖を生じやすくなる[16)]。コルチゾールは糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激する[17)]。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する[17)]。そのため、副腎機能不全時には糖新生、グリコーゲン分解の低下が生じることなどにより、低血糖を生じやすくなる。

(2) - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、栄養素の摂取、吸収障害等により、低血糖を生じやすくなる[18),19)]。したがって、下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

(2) - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を生じやすくなる[18),19)]。

(2) - 5) 通常、運動は骨格筋のインスリン感受性を増加させる[20),21)]。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する[20)]。特に激しい筋肉運動を行う場合、インスリンを減量するなど、用量の設定を慎重に行う必要がある。

(2) - 6) インスリン投与中の患者ではアルコールによる糖新生抑制との相加作用により低血糖が増悪されるおそれがある[22)]。

(2) - 7) 「9. 高齢者への投与」の項参照

(2) - 8) 「7. 相互作用」の項参照

(3) 低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発生した場合、事故につながるおそれがあるので注意が必要である。

(4) 低血糖時の自覚症状として、アドレナリンの放出による不安、空腹、情動不安、発汗、頻脈などの自律神経症状があらわれるが、糖尿病患者では自律神経障害によって自覚症状が消失することがある[23),24)]。このような患者では低血糖が発現しても、自覚症状を伴わずに意識障害、複視、痙攣等の中枢神経系低血糖症状を起こすことがあるので注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、カートの使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導し、ミリオペンの使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

(2) 2 型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「副作用」の項参照]

(4) 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。[「薬物動態」及び「薬効薬理」の項参照]

(5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

（解説）

(3) 糖尿病自律神経障害の重症化や低血糖を頻回に起こすことによりアドレナリンやグルカゴンの低血糖に対する反応が低下することがあるので注意が必要である。また、強化インスリン療法を行っている患者では低血糖を認識できる血糖の閾値が変化し、より低い血糖値でしかアドレナリン、グルカゴン等の分泌が起きなくなることがあるので注意が必要である[25]。
糖尿病神経障害の患者については、「5. 慎重投与内容とその理由 (4) 自律神経障害の患者」の項の解説を参照。
β−遮断剤を併用している場合については、「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項の解説を参照。

(4) インスリン製剤には、効果の発現や持続時間、剤形の異なるいろいろな種類のものがあることから、製剤の変更により、インスリンの用量を調節する必要が生じる可能性がある。よって製剤の切り替え当初は注意深く観察を行う。

(6) 糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
網膜症の進行は通常緩やかで数年又はそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例もあるが、わずか数ヵ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もあるとの報告がある[26]。網膜症の変動が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、HbA1c が改善した場合がある。例えば、治療前 HbA1c が 10 数%、治療開始後 2 ヵ月で血糖が正常化し、HbA1c が数%以上低下したような場合である

[26]。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者では HbA1c 改善度からみて 6 ヵ月で 3%（コントロール改善速度：平均血糖値 10～15 mg/dL/月、HbA1c 0.4～0.5%/月）程度が妥当な基準との報告[27]がある。

眼の屈折異常

血糖の変動が、房水中の糖濃度の変動を介して水晶体に影響したり、毛様体筋になんらかの影響を及ぼし、視力の変動や調節力の低下を来たす。血糖変動が強い時や糖尿病治療を開始した頃に、日によって見え方が変わるとされている[26]。

治療後神経障害

長期間血糖コントロールが不良であったり糖尿病患者の血糖値を急激に下げると、下肢の痛みなどの末梢神経の症状が新たに出現したり、糖尿病神経障害を既に有する患者では、更に症状が増悪したりする[28]。これらを、治療後神経障害と呼び、痛みやしびれのほかに下痢や便秘、起立性低血圧、下肢浮腫を伴うことがある。この痛みは新しい神経が伸びる時に生じる症状で、2～31 ヵ月（平均 1 年）で軽快するとされている[29]。

(7) 本剤は、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と同じ無色澄明な注射液である。持効型溶解インスリンアナログ製剤である本剤を投与するところ、誤って速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤を投与した場合、急激に血糖値が下がり低血糖があらわれる、あるいはインスリンの作用が持続しないため高血糖があらわれるおそれがあるため、間違えないよう患者に十分な指導を行う必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。

（解説）

上記の糖尿病用薬は、各機序による血糖降下作用を有するため、これら糖尿病用薬と本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

- ビグアナイド系薬剤：肝での糖新生の抑制、筋肉でのブドウ糖利用の増大による血糖降下作用[30]。
- スルホニルウレア系薬剤：インスリン分泌促進による血糖降下作用[30]。

・ 速効型インスリン分泌促進剤：膵β細胞刺激によるインスリン分泌促進による血糖降下作用 [31)]。

・ α-グルコシダーゼ阻害剤：α-グルコシダーゼ阻害による糖吸収遅延に伴う食後高血糖の抑制作用 [32),33)]。

・ チアゾリジン系薬剤：インスリン感受性の亢進による血糖降下作用 [34), 35)]。

・ DPP-4 阻害薬：DPP-4 の可逆的・競合的阻害に伴う血中活性型 GLP-1 濃度上昇及び血中活性型 GIP 濃度上昇よる膵β細胞からのグルコース依存性インスリン分泌刺激作用などのインクレチン作用に起因する血糖降下作用。

・ GLP-1 受容体作動薬：GLP-1 受容体への直接結合に伴う GLP-1 受容体活性化による膵β細胞からのグルコース依存性インスリン分泌刺激作用などのインクレチン作用に起因する血糖降下作用。

・ SGLT2 阻害剤：腎近位尿細管におけるグルコース再吸収を担う SGLT2 を選択的に阻害することによる血糖降下作用。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。

（解説）

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害することから、本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがある。したがって血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である [36)]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

（解説）

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用、及びドキセピンとトラザミドの併用により低血糖の発現が報告されている [37)]。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている [38)]。したがって本剤との併用により、低血糖があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 　アスピリン 　エテンザミド	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。

（解説）

サリチル酸誘導体はβ細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の促進により血糖降下作用を示すことから、本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがある[39)]。サリチル酸誘導体を高用量服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤 　シクロホスファミド水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。

（解説）

シクロホスファミドは、インスリン抗体の生成を抑制し、インスリン抗体の結合部位からインスリンを遊離させる作用を有することが示唆されている[40)]。本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 　ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	機序不明

（解説）

クマリン系薬剤はスルホニルウレア系薬剤の肝臓での代謝を阻害することにより、血糖降下作用が増強されると考えられていることから[41)]、インスリンの添付文書にも記載されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロラムフェニコール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	機序不明

（解説）

クロラムフェニコールの酵素阻害により、経口血糖降下剤の半減期が延長し、血糖降下作用も延長されると考えられていることから[42),43)]、インスリンの添付文書にも記載されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。

（解説）

膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられており、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となるとされている [44)]。本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。

（解説）

シベンゾリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験において ATP 感受性 K^+チャネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている [45),46)]。本剤との併用により低血糖があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

（解説）

インスリンに対する感受性が増強され、インスリンの血糖降下作用を増強する可能性がある [47)]ので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 　トリクロルメチアジド ループ利尿剤 　フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド 　プレドニゾロン 　トリアムシノロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。

（解説）

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより、血糖値を上昇させる。本剤との併用により高血糖があらわれることがあるので注意が必要である。また、副腎皮質ホルモン剤を減量する際には同時にインスリンを減量しないと低血糖が生じることがあるので、患者の状態を観察しながらインスリンの投与量を調節すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACTH 　テトラコサクチド酢酸塩	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。

（解説）

ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）は、糖質コルチコイドの産生を促進することにより、血糖上昇作用を示す。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。

（解説）

アドレナリンは、肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させることも考えられており [48]、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。

（解説）

グルカゴンは、肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させるため [49]、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。

（解説）

甲状腺ホルモンは、肝での糖新生を亢進させる可能性があり [50]、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
成長ホルモン ソマトロピン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	抗インスリン作用を有する。

（解説）

成長ホルモンは、末梢組織における糖利用の抑制、肝における糖新生の増加とクリアランスの低下、脂肪分解の促進により [51]、抗インスリン作用を有する。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン 　エチニルエストラジオール 　結合型エストロゲン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

（解説）

機序は不明であるが、末梢組織でのインスリンの作用に拮抗すると考えられており[52)]、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

（解説）

経口避妊薬により、インスリン感受性が低下し、代償的に血漿インスリン濃度が上昇する。プロゲステロンによる高血糖や高インスリン血症等の代謝異常は肝臓や末梢細胞のインスリン受容体の減少や、インスリン親和性の減少が考えられているが[53),54)]、機序は不明である。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。

（解説）

ニコチン酸は末梢でのインスリン感受性を低下させるため、耐糖能を悪化させることが報告されている[55)]。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
濃グリセリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

（解説）

濃グリセリンは代謝されて糖になるため、血糖値を上昇させる。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので、糖尿病患者に濃グリセリンを投与する際には血糖値、尿糖や尿アセトンを測定し本剤の用量を調節するなど注意が必要である[56),57)]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。

（解説）

イソニアジドは、炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させることが報告されている。本剤を服用中の糖尿病患者にイソニアジドを併用する際には、血糖値を測定しながら本剤を増量するなど注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	抗インスリン作用を有する。

（解説）

ダナゾールは、血漿インスリンレベルの上昇を伴う軽い耐糖能障害を誘発することがある。耐糖能に影響を与える理由としては、ダナゾールは血清中のグルカゴンを上昇させることが知られている（8倍との報告もある）。また、ダナゾールは末梢又は肝でのインスリンの影響を減少し、インスリン分泌を上昇させることが示唆されている[58)]。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン分泌抑制作用を有する。

（解説）

フェニトインのインスリン分泌抑制作用により、本剤とフェニトインを併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である[59]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブセレリン酢酸塩	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明 耐糖能を悪化させることがある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン誘導体	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序は不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が減少したとの報告がある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
蛋白同化ステロイド 　メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「重要な基本的注意」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明

（解説）

機序は不明であるが、一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがあると報告されている[60]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状［「副作用」の項参照］、又は減弱による高血糖症状［「重要な基本的注意」の項参照］があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、成長ホルモン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

（解説）

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、インスリン、成長ホルモン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌を抑制し、血糖上昇又は血糖降下があらわれることがある[61)]。本剤と併用する場合には、血糖値の測定を行うなど注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペンタミジンイセチオン酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状［「副作用」の項参照］、又は減弱による高血糖症状［「重要な基本的注意」の項参照］があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩等	血糖降下作用の増強による低血糖症状［「副作用」の項参照］、又は減弱による高血糖症状［「重要な基本的注意」の項参照］があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
炭酸リチウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「重要な基本的注意」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「重要な基本的注意」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

（解説）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

> 承認時までに実施された 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験（52 週間投与）の安全性評価対象症例 268 例（日本人 49 例）及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験（24 週間投与）の安全性評価対象症例 376 例の計 644 例中 43 例（6.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。主なものは、低血糖（12 例：1.9%）、体重増加（11 例：1.7%）、注射部位疼痛（4 例：0.6%）、そう痒症（4 例：0.6%）であった。

（解説）

本剤の 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験（ABEB 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験（ABEC 試験）の成績に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 低血糖(1.9%):低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。
なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。
2) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)、血管神経性浮腫(頻度不明):ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症	蕁麻疹	そう痒症、発疹
神経系		味覚異常
肝臓	肝機能異常[AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等]	
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
注射部位	注射部位反応(浮腫、発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等))	注射部位反応(疼痛、そう痒感、硬結、結節)
その他	ナトリウム貯留	体重増加、浮腫

(解説)

本剤の 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験(ABEB 試験)及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験(ABEC 試験)の成績を基に、副作用(0.1～5%未満)について記載した。

頻度不明の副作用については、ランタス®の添付文書より記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに実施された 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験[ABEB 試験(52 週間投与)]及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験[ABEC 試験(24 週間投与)]の安全性評価対象症例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。なお、本剤群の安全性評価対象症例は、計 644 例(ABEB 試験:日本人 49 例を含む 268 例、ABEC 試験:376 例)であり、43 例(6.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。

承認時までの日本を含む国内外で実施された臨床試験の副作用発現頻度一覧表

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	本剤 (644 例) 例数(%)	標準製剤 (LANTUS) (647 例) 例数(%)
1 件以上の副作用発現症例	43 (6.7)	37 (5.7)
代謝および栄養障害	18 (2.8)	13 (2.0)
低血糖症	12 (1.9)	11 (1.7)
異常体重増加	6 (0.9)	1 (0.2)
異常体重減少	1 (0.2)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.2)
インスリン抵抗性	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (1.7)	11 (1.7)
注射部位疼痛	4 (0.6)	3 (0.5)
注射部位反応	2 (0.3)	3 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.2)	2 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	1 (0.2)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)
注射部位結節	1 (0.2)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (1.1)	5 (0.8)
そう痒症	4 (0.6)	2 (0.3)
皮膚灼熱感	3 (0.5)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.2)	0 (0.0)
後天性リポジストロフィー	0 (0.0)	1 (0.2)
脂肪肥大症	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)
小水疱性皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)
皮下結節	1 (0.2)	0 (0.0)
神経系障害	6 (0.9)	5 (0.8)
浮動性めまい	2 (0.3)	3 (0.5)
頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.3)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	1 (0.2)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	本剤 (644 例) 例数(%)	標準製剤 (LANTUS) (647 例) 例数(%)
臨床検査	6 (0.9)	4 (0.6)
体重増加	5 (0.8)	4 (0.6)
心電図QT延長	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.3)	5 (0.8)
悪心	2 (0.3)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.2)
便習慣変化	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	0 (0.0)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)	1 (0.2)
迷路炎	1 (0.2)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.2)
注射に伴う反応	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.2)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.2)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0 (0.0)
陰部そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.2)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (0.2)
薬物療法変更	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.2)
蒼白	0 (0.0)	1 (0.2)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法[62)]

(1) 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。 (2) ショック、アナフィラキシー[注)]（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫[注)]があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 蕁麻疹[注)]、そう痒症、発疹があらわれることがある。

注）ランタス®の添付文書で報告されている副作用

1) 局所反応

注射部位に生じる発赤、腫脹、そう痒感、疼痛、硬結等の皮膚症状で、一般に発症後 1～2 ヵ月間で自然に消失する。

2) 全身反応

蕁麻疹、血管神経性浮腫等の症状を示し、激しい場合にはショックに陥ることもある。

3) 治　療

一般にインスリン製剤によってアレルギーが起こった場合の処置としては、下記の方法がとられる。

① 抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドの投与
（ただし、副腎皮質ステロイドは糖尿病を増悪させることがある。）

② 他のインスリン製剤への切り替え

③ 脱感作療法

（解説）

インスリン製剤共通の注意事項である。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

（解説）

本剤の 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験（ABEB 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験（ABEC 試験）の併合解析において、65 歳以上の高齢者と非高齢者（65 歳未満）では安全性に有意差は認められなかったが、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である[63)]。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明である。

（解説）

母体の血糖コントロールは母体のみでなく、胎児・新生児や児の将来にも影響を及ぼすため、妊娠前・妊娠中の血糖コントロールは厳格に行い、妊娠が可能であることが確認されてから妊娠すること（計画妊娠）が大切である。妊娠時には胎盤でのインスリン拮抗ホルモンの産生やインスリン分解のために、インスリン抵抗性となり、インスリン需要量が増大する。患者個々の状態にあわせた用量の調節が必要である [64)]。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは母乳へ移行することが確認されている [65)]。

11. 小児等への投与

小児等への投与
成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

（解説）

先行バイオ医薬品の添付文書の記載に従った。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

（1） 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。[「副作用」の項参照]

（2） 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「副作用」の項参照]

1） ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2） ブドウ糖を静脈内投与する。
3） グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

（解説）

本剤の過量投与により低血糖が発現した場合の症状、処置等については、「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1） 低血糖」の項参照。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 投与時

〈カート〉

a　本剤は無色澄明な液剤である。液中に塊が見られた場合は使用しないこと。

b　使用開始前にインスリン製剤のラベルを確認し、本剤と他のインスリン製剤とを取り間違えないようにすること。

c　本剤は必ず弊社専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

d　1 本を複数の患者に使用しないこと。

〈ミリオペン〉

a　本剤は無色澄明な液剤である。液中に塊が見られた場合は使用しないこと。

b　使用開始前にインスリン製剤のラベルを確認し、本剤と他のインスリン製剤とを取り間違えないようにすること。

c　本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

d　本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。]

e　本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

f　1 本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3 cm 離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。

皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

〈カート〉

a　凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b　本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

c　使用開始後は、30℃以下の室温で、高温および直射日光を避けて保存すること。

d　使用開始後 28 日以内に使用すること。

〈ミリオペン〉

a　凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b　使用開始後は、30℃以下の室温で、高温および直射日光を避けて保存すること。冷蔵庫に保存しないこと。

c　使用開始後 28 日以内に使用すること。

（解説）

(4)「IV. 製剤に関する項目　5. 製剤の各種条件下における安定性 (2) 使用時安定性」の項参照

15. その他の注意

その他の注意

1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

（解説）

(1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE 阻害剤）はインスリン感受性を高める作用がある[66),67)]。このような患者に本剤を投与すると、低血糖となる可能性がある。

(2) ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか十分観察しながら投与すること。また、症状があらわれた場合には、ピオグリタゾンの投与中止を検討すること。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

動物種(系統)	1群あたりの動物数	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	試験結果
ラット(SD)	♂♀各10	1日1回4週間	皮下	0、0.3、1、3/2＊	・無毒性量(NOAEL):0.3 mg/kg ・≥0.3 mg/kg:血糖値低下、皮膚/皮下組織及び皮下投与部位の脂肪組織増加 ・≥1 mg/kg:膵島細胞の細胞質・空胞減少 ・3/2 mg/kg:体重増加促進、摂餌量増加、坐骨神経の軸索変性 ・死亡例及び血糖値低下の重度臨床徴候 1 mg/kg:♂1匹
ラット(SD)	♂♀各10	1日1回4週間	皮下	0、0.3、1、2	・無毒性量(NOAEL):0.3 mg/kg ・≥0.3 mg/kg:血糖値低下 ・≥1 mg/kg:皮膚/皮下組織及び皮下投与部位の脂肪組織増加(♀)、膵島細胞の細胞質・空胞減少 ・2 mg/kg:体重増加促進、摂餌量増加、坐骨神経の軸索変性(♀)、皮膚/皮下組織及び皮下投与部位の脂肪組織増加(♂) ・死亡例及び血糖値低下の重度臨床徴候 1 mg/kg:♀1匹、2 mg/kg:♀1匹

＊投与量3 mg/kgを1～11日に投与し、12～14日に休薬した後、15日目に投与量を2 mg/kgに減量して投与を再開。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」

インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®「リリー」

劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1] 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限(安定性試験結果に基づく): 24ヵ月(外箱等に表示)

3. 貯法・保存条件

貯法: 遮光、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド:有り、くすりのしおり:有り

(日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト:www.lillyanswers.jp へ掲載)

また、次頁以降に患者用注意文書を示す。

(3) 調剤時の留意点について

調剤時には、取り間違えのないように製剤名や識別カラーコード等を確認すること。

製剤	識別カラーコード	
	カートリッジ	ミリオペン
インスリン グラルギン BS 注「リリー」	うぐいす色	

大切な注意です
弊社専用のインスリンペン型注入器（ヒューマペンラグジュラ又は
ヒューマペンラグジュラ HD）の取扱説明書も併せて必ずお読み下さい

インスリン グラルギン BS注カート「リリー」を注射される方へ

◎ 危険な低血糖を起こすことがあります。
予防と処置法に十分注意して下さい。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいて下さい。
◎ あなたの主治医は、どの種類のインスリン製剤を、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせてきめられたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けて下さい。
◎ 何か体の調子がいつもと違うことに気がついたら、すぐに主治医に相談して下さい。
◎ インスリン グラルギン BS注カート「リリー」（以下、本剤又はカートリッジ）以外のインスリン製剤を併用される方は、そのインスリン製剤に添付されている注意文書を必ずお読み下さい。
◎ 本剤および注射針は他人と共用しないで下さい（感染の原因になるおそれがあります）。

1. インスリン グラルギン BS注カート「リリー」は必ず弊社専用のインスリンペン型注入器ヒューマペンラグジュラあるいはヒューマペンラグジュラ HD を用いて注射して下さい。
本剤は1mL100単位のインスリン製剤が3mL入ったカートリッジ製剤で、専用のインスリンペン型注入器ヒューマペンラグジュラあるいはヒューマペンラグジュラHD、及び JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針との組み合わせで使用して下さい。［A型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っています。］ なお、A型専用注射針との装着時に液漏れ等があった場合の対処方法は、主治医に相談して下さい。
インスリン製剤には効果のあらわれる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように作られています。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので、自分の使っているインスリン製剤の名前と自分に必要な量は何単位とはっきりおぼえておいて下さい。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。
毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認して下さい。本剤は無色澄明な液剤であるため、見かけが同じである速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないで下さい。

2. インスリン グラルギン BS注カート「リリー」の保存方法

(1) 未使用のカートリッジ製剤は、冷蔵庫内に食物等とは区別して包装箱に入れるなど清潔にして保存して下さい。
・凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないで下さい）。
・旅行等に際して短期間ならば室温に置いてもさしつかえありません。

(2) インスリンペン型注入器の故障の原因になりますので、使用中のカートリッジ製剤をインスリンペン型注入器に取り付けたまま冷蔵庫に入れないで下さい。

(3) 直射日光の当たるところ、自動車内等の高温になるおそれのあるところには置かないようにして下さい。

(4) 外箱及びカートリッジ製剤に表示してある使用期限を過ぎた注射液は使用しないで下さい。

3. 正しい注射方法

(1) 注射時刻、注射手技等の方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射して下さい。インスリンペン型注入器の使用に際しては、インスリンペン型注入器の取扱説明書をよく読んで下さい。インスリンペン型注入器用の注射針は必ず毎回新しいものに替えて下さい。

(2) 注射する前には手指を石鹸でよく洗って下さい。注射針をつける前にアルコール綿でカートリッジのゴム栓をていねいに拭いて下さい。一度インスリンペン型注入器に取り付けたカートリッジは、はずさずにそのまま使用して下さい。ガスケット（ゴムピストン）の先端がカラー帯のところにきたら新しいカートリッジ製剤に取り替える目安として下さい。

(3) 静脈内に投与しないで下さい。なお、注射針が血管内に入ったかどうかを確認することはでき

ませんので、後述の 4.(3) に示す点に留意して下さい。

4. 低血糖症について

インスリン製剤の注射量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

(1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。

なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかったり、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意して下さい。

(2) 低血糖症の予防には

1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守って下さい。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。

2) 食事をみだりに減じたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意して下さい。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けて下さい。

3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談して下さい。他の医師に何か薬を処方してもらうときにはすでにインスリン製剤を使用していることを申し出て下さい。

4) 本剤の投与により低血糖症が起こることがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように作られており、低血糖症が起こる時間帯は特定することができません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけて下さい。

(3) 低血糖症が起こったら

1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3〜4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には、砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとって下さい。

2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こらないとも限りませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告して下さい。

4) まれに血管内に注射針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が早くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意して下さい。

(4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意して下さい。

5. その他の注意事項

(1) アレルギー症状

インスリン注射をした部分に発疹、はれ、かゆみがあらわれることがあります。そのときは主治医に連絡して下さい。

(2) 感染症

不潔な注射により注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡して下さい。

(3) 皮下脂肪の変化

インスリン製剤をいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示どおり注射部位を変えて下さい。

(4) 本剤は無色澄明な液剤です。白濁、変色、浮遊物が見られる場合は使用しないで下さい。

(5) 未使用のカートリッジ製剤の内側に気泡が見られることがあります。製剤の品質上問題ありませんが、空打ちの操作を行い、気泡を抜いてから使用して下さい。

お問合わせ先：

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
（一般の方・患者様向け）

0120-245-970
078-242-3499※

※ フリーダイヤルでの接続が出来ない場合、このお電話番号にお掛けください。
尚、通話料はお客様負担となります。

www.lillyanswers.jp

IT0280JJAI
2014年12月作成

大切な注意です
取扱説明書も併せて必ずお読み下さい

インスリン グラルギン BS注ミリオペン「リリー」を注射される方へ

◎ 危険な低血糖を起こすことがあります。
予防と処置法に十分注意して下さい。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいて下さい。
● あなたの主治医は、どの種類のインスリン製剤を、どれだけの量、いつ注射するか指示します。
これはあなたの症状に合わせてきめられたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けて下さい。
◎ 何か体の調子がいつもと違うことに気がついたら、すぐに主治医に相談して下さい。
◎ インスリン グラルギン BS注ミリオペン「リリー」(以下、本剤又はミリオペン) 以外のインスリン製剤を併用される方は、そのインスリン製剤に添付されている注意文書を必ずお読み下さい。
● 本剤および注射針は他人と共用しないで下さい(感染の原因になるおそれがあります)。

1. 指定されたインスリン製剤をお使い下さい。
本剤は、1mL100単位のインスリン製剤が3mL入ったカートリッジをあらかじめ装填した製剤です。JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針との組み合わせで使用して下さい。[ミリオペンはA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っています。] なお、A型専用注射針との装着時に液漏れ等があった場合の対処方法は、主治医に相談して下さい。
インスリン製剤には効果のあらわれる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように作られています。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので、自分の使っているインスリン製剤の名前と自分に必要な量は何単位とはっきりおぼえておいて下さい。
主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。
毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認して下さい。本剤は無色澄明な液剤であるため、見かけが同じである速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないで下さい。

2. インスリン グラルギン BS注ミリオペン「リリー」の保存方法
(1) 未使用のミリオペン製剤は、冷蔵庫内に食物等とは区別して包装箱に入れるなど清潔にして保存して下さい。
・凍らせてはいけません(フリーザーの中には入れないで下さい)。
・旅行等に際して短期間ならば室温に置いてもさしつかえありません。
(2) 使用中はミリオペン製剤を冷蔵庫に入れないで下さい。
(3) 直射日光の当たるところ、自動車内等の高温になるおそれのあるところには置かないようにして下さい。
(4) 外箱及びミリオペン製剤に表示してある使用期限を過ぎた注射液は使用しないで下さい。

3. 正しい注射方法
(1) 注射時刻、注射手技等の方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射して下さい。本剤の使用に際しては、取扱説明書をよく読んで下さい。注射針は必ず毎回新しいものに替えて下さい。
(2) 注射する前には手指を石鹸でよく洗って下さい。注射針をつける前にアルコール綿でミリオペン製剤のゴム栓をていねいに拭いて下さい。インスリン残量を超えての単位設定ができませんので、そのときは新しいミリオペン製剤に取り替えるか、設定できる単位までを注射してから取り替えて下さい。
(3) 静脈内に投与しないで下さい。なお、注射針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、後述の4.(3)に示す点に留意して下さい。

4. 低血糖症について
インスリン製剤の注射量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらな

かったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

(1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかったり、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意して下さい。

(2) 低血糖症の予防には

1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守って下さい。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
2) 食事をみだりに減じたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意して下さい。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けて下さい。
3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談して下さい。他の医師に何か薬を処方してもらうときにはすでにインスリン製剤を使用していることを申し出て下さい。
4) 本剤の投与により低血糖症が起こることがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように作られており、低血糖症が起こる時間帯は特定することができません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけて下さい。

(3) 低血糖症が起こったら

1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3～4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には、砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとって下さい。
2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こらないとも限りませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告して下さい。
4) まれに血管内に注射針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が早くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意して下さい。

(4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意して下さい。

5. その他の注意事項

(1) アレルギー症状

インスリン注射をした部分に発疹、はれ、かゆみがあらわれることがあります。そのときは主治医に連絡して下さい。

(2) 感染症

不潔な注射により注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡して下さい。

(3) 皮下脂肪の変化

インスリン製剤をいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示どおり注射部位を変えて下さい。

(4) 本剤は無色澄明な液剤です。白濁、変色、浮遊物が見られる場合は使用しないで下さい。

(5) 未使用のミリオペン製剤のカートリッジの内側に気泡が見られることがあります。製剤の品質上問題ありませんが、空打ちの操作を行い、気泡を抜いてから使用して下さい。

お問合わせ先：

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

（一般の方・患者様向け）

0120-245-970

078-242-3499※

※ フリーダイヤルでの接続が出来ない場合、このお電話番号にお掛けください。
尚、通話料はお客様負担となります。

www.lillyanswers.jp

IT0290JJAI
2014年12月作成

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html

6. 包装

＜カートリッジ製剤＞

注射剤 3 mL（100 単位/mL）： 2 カートリッジ

＜ミリオペン製剤＞

注射剤 3 mL（100 単位/mL）： 2 キット

7. 容器の材質

＜カートリッジ製剤＞

カートリッジ：ガラス

プランジャー：クロロブチルゴム

ゴム栓：ポリイソプレンゴム及び天然ゴム（カートリッジ上側）、ブロモブチルゴム（薬液側）

キャップ：アルミニウム

＜ミリオペン製剤＞

カートリッジ：ガラス

プランジャー：クロロブチルゴム

ゴム栓：ポリイソプレンゴム及び天然ゴム（カートリッジ上側）、ブロモブチルゴム（薬液側）

キャップ：アルミニウム

注入器部分：ポリカーボネート、ガラス繊維、アクリロニトリル・ブタンジエン・スチレン（ABS）、ポリエステル、アセタール、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ステンレス鋼

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬： ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注 100 単位/mL（先行バイオ医薬品）

同　効　薬： 各種インスリン製剤

9. 国際誕生年月日

2014 年 9 月 9 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 ： 2014 年 12 月 26 日

承　認　番　号 ： インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」　22600AMX01373000

インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」 22600AMX01374000

11. 薬価基準収載年月日

2015 年 5 月 29 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。なお、厚生労働省令第 23 号（平成 14 年 3 月 8 日付）に基づき、その投与量は、症状の経過に応じたものでなければならない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」	1241099010101	2492420A1021	622410901
インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」	1241105010101	2492420G1024	622411001

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

1) Pieber TR et al. :Diabetes Care, 23(2), 157-162(2000) (GLY30000)
2) Ratner RE et al. :Diabetes Care, 23(5), 639-643(2000) (GLY30001)
3) Rosenstock J et al. :Diabetes Care, 23(8), 1137-1142(2000) (GLY30002)
4) Yki-Järvinen H et al. :Diabetes Care, 23(8), 1130-1136(2000) (GLY30003)
5) Schober E et al. :Diabetes Care, 24(11), 2005-2006(2001) (GLY30004)
6) 社内資料:1 型糖尿病患者における第 III 相国際共同試験
7) 社内資料:2 型糖尿病患者における外国第 III 相試験
8) 社内資料:外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験
9) 社内資料:*In vitro* 受容体結合親和性
10) 最新内科学体系 第 7 巻 糖尿病, 中山書店, 329-336(1995) (GLY30006)
11) 戸塚康男 :糖尿病の診断と治療, メディカルビュー社, 212-216(1997) (GLY30007)
12) 泉野清宏 他 :糖尿病の診断と治療, メディカルビュー社, 176-181(1997) (GLY30008)
13) 兼子俊男 :からだの科学, 156, 73-75(1991) (GLY30009)
14) 糖尿病最新の治療 2004-2006, 南江堂, 259-262(2004) (GLY30010)
15) 石川和夫 他 :臨床透析, 3(1), 23-26(1987) (GLY30011)
16) 斎藤史郎 他 :日本臨牀, 49(増), 653-658(1991) (GLY30012)
17) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 955-956(1995) (GLY30013)
18) 片桐秀樹 :診断と治療, 84(9), 1683-1686(1996) (GLY30014)
19) 糖尿病の生活指導ガイドライン, 金原出版, 139-143(2000) (GLY30015)
20) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 451-458(1995) (GLY30016)
21) 山之内国男 :日本臨牀, 55(増), 89-93(1997) (GLY30017)
22) 糖尿病療養指導の手引き(改訂第 2 版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 208-210(2001) (GLY30018)
23) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 789-790(1995) (GLY30019)
24) 皆川冬樹 :臨床と研究, 69(1), 85-89(1992) (GLY30020)
25) 最新内科学大系 第 7 巻 糖尿病, 中山書店, 87-90(1995) (GLY30021)
26) 繁田幸男 他編 :糖尿病と合併症, 医歯薬出版, 100-114(1995) (GLY30022)
27) 岸川秀樹 他 :Diabetes Frontier, 10(2), 207-211(1999) (GLY30023)
28) 小林哲郎 :臨床糖尿病ﾏﾆｭｱﾙ, 197-213(2004) (GLY30024)
29) 岩本安彦 他編 :糖尿病 専門医にきく最新の臨床, 中外医学社, 200-201(1997) (GLY30025)
30) 野中共平 他 :プラクティス, 15(6), 613-617(1998) (GLY30026)
31) Ikenoue T. et al. :Br J Pharmacol, 120, 137-145(1997) (GLY30027)
32) 南條輝志男 他 :Medicina, 30(8), 1540-1542(1993) (GLY30028)
33) 後藤由夫 :Diabetes Frontier, 3(6), 557-564(1992) (GLY30029)
34) 小林正 :内分泌・糖尿病科, 10(2), 113-121(2000) (GLY30030)
35) 兼子俊男 :日本臨牀, 55(増), 142-146(1997) (GLY30031)
36) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co., 564(1996)
37) Bev L. True et al. :Am Psychiatry, 144(9), 1220-1221(1987) (GLY30033)
38) R. K. Shrivastava et al. :Biol Psychiatry, 18(12), 1509-1510(1983) (GLY30034)
39) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co., 565(1996)
40) Edward A Hartshorn :Drug Intelligence, 196-197(1969) (GLY30036)
41) 薬物相互作用(第 V 版), 医歯薬出版, 75-77(1987) (GLY30037)
42) 丹野慶紀 :医薬品研究, 18(6), 809-821(1987) (GLY30038)
43) L. Korsgaard Christensen et al. :Lancet, 1397-1399(1969) (GLY30039)
44) R. Arem et al. :Arch Intern Med, 143, 827-829(1983) (GLY30040)
45) Seiji Hayashi et al. :Am J Physiol, C337-C342(1993) (GLY30041)
46) Gyslaine Bertrand et al. :Eur J Pharmacol, 214, 159-163(1992) (GLY30042)
47) Jong Il KIM et al. :Hypertens Res, 26(4), 307-313(2003) (GLY30083)

48） Diabetes Neutrition and Metabolism, 2(1), 81(1989) （GLY30044）
49） Edward Brogal et al. ：Lancet, 482-484(1969) （GLY30045）
50） 横山直方 ：日本臨牀, 49（増）, 659-664(1991) （GLY30046）
51） 斎藤史郎 ：日本臨牀, 17(11), 2436-2443(1989) （GLY30047）
52） M Koffler et al. ：Diabetes Nutrition and Metabolism, 83-84(1989) （GLY30048）
53） 糖尿病治療辞典, 医学書院, 50-51(1996) （GLY30049）
54） 苛原稔 他 ：内分泌・糖尿病科, 1(3), 268-274(1995) （GLY30050）
55） ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 311(1995) （GLY30051）
56） Barrie J. Hurwitz et al. ：Lancet, 369(1975) （GLY30052）
57） E. Simon Sears ：Neurology, 26, 89-94(1976) （GLY30053）
58） H. Kotzmann, M. et al. ：Eur J Clin Invest, 25, 942-947(1995) （GLY30054）
59） K.Al-Rubeaan et al. ：Diabetes Medicine, 8, 968-970(1991) （GLY30055）
60） 医薬品相互作用 第 2 版, 医薬ジャーナル社, 594-597(1998) （GLY30084）
61） Brenda L Koop et al. ：Eur J Endocrinol, 130, 581-586(1994) （GLY30057）
62） ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 479-481(1995) （GLY30058）
63） 井藤英喜 ：からだの科学, 増刊, 102-106(1992) （GLY30059）
64） 松岡健平 他 ：糖尿病のマネージメント（第 3 版）, 医学書院, 188-196(2001) （GLY30060）
65） Lois J. Peterson et al. ：J Am College of Nutrition, 8(2), 125-131(1989) （GLY30061）
66） Herings.R.M.C. et al. ：Lancet, 345, 1195-1198(1995) （GLY30062）
67） 平田恭信 ：治療学, 30(8), 889-891(1996) （GLY30063）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/×の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明である。

	分類
オーストラリアの分類 （The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	B3（2015 年 7 月）

Category B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、欧州の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

出典	記載内容
欧州の SPC （2015 年 4 月）	In general, the safety profile for children and adolescents (≤ 18 years of age) is similar to the safety profile for adults. The adverse reaction reports received from post marketing surveillance included relatively more frequent injection site reactions (injection site pain, injection site reaction) and skin reactions (rash, urticaria) in children and adolescents (≤ 18 years of age) than in adults. Clinical study safety data are not available for children under 2 years.

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー　医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillyanswers.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載